

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

513

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Henry CUENCA

Né le 24 Décembre 1915, à Salonique,
(Nationalité Colombienne)

LES ÉTATS PARADIABÉTIQUES

Président : M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE FOULON

29, Rue Deparcleux, 29

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Henry CUENCA

Né le 24 Décembre 1915, à Salonique.

(Nationalité Colombienne)

LES ÉTATS PARADIABÉTIQUES

Président : **M. BAUDOUIN**, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1940



I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	LEMIERRE.
Clinique des maladies infectieuses	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIERS.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HALPHEN	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LENEGRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

PCUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Pharmacologie.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..		BASSET	
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ..		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART ..	
	Clinique	d'ALLAINES ..	Clinique
DUVOIR	médicale.	LEVEUF	chirurgicale.
GASTINEL		MOULONGUET ..	
LAROCHE (G.) ..		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
EGALLE	
METZGER	
PORTES	
VIGNES	
	Clinique
	obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Victime de son devoir.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

Symbole de douceur.

A MON PERE

Qui ne recula devant aucun sacrifice s'il devait aider ma carrière.

A MA MERE

Dont le souci constant fut d'éclairer mon chemin.

En témoignage affectueux de profonde reconnaissance.

A MA SŒUR

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Officier de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Pathologie et de thérapeutiques
générales à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôtel-Dieu

*Qui, me prodiguant toujours son
précieux enseignement m'a accueilli
dans son service comme stagiaire puis
comme Externe, et a bien voulu me
faire l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT-DREYFUS
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et aidé de son élaboration.*

*Qu'il me soit permis de traduire ici
les sentiments de gratitude et de sym-
pathie qui m'unissent à lui.*

*Dans son service, chaque jour s'il
s'est penché avec grâce sur mes mala-
des, pour redresser mes erreurs, don-
ner libre cours à mes initiatives ou
illustrer mes connaissances de son pré-
cieux enseignement.*

*Partout et en toutes circonstances,
il n'a cessé de m'instruire et d'être
pour moi un conseiller et un soutien.*

*Puisse ce travail lui apporter un
faible témoignage de ma reconnais-
sance et de mon profond attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. AZERAD

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine

*Qui m'a appris à aimer les malades
et fait faire les premiers pas en médecine.*

*En témoignage de ma très vive et
respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR F.-M. CADENAT

Chirurgien des Hôpitaux
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

*Qui m'a toujours honoré de sa bien-
veillante attention, et soutenu de sa
sympathie.*

En témoignage de gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAFITTE
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

A mes Conférenciers d'Internat :

MESSIEURS LES DOCTEURS : SIGUIER.
MATHEY.
LAFITTE.
VILDE.

A MADAME J. GILBERT-DREYFUS

Qui s'est attachée avec une inlassable indulgence à diriger mon éducation, éclairer mes conceptions, corriger mes idées, azer mes initiatives.

En témoignage de reconnaissance et respectueuse affection.

A MADAME PAULETTE DESCOMPS

En gage d'amitié.

A MES CAMARADES DES HOPITAUX

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

1934 MONSIEUR LE PROFESSEUR E. SERGENT.

1935 MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN.

1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

F.-M. CADENAT.

MONSIEUR LE DOCTEUR DARRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER.

EXTERNAT

1937 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

F.-M. CADENAT.

1938 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

HEITZ-BOYER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR E. AZERAD.

1939-1940 MONSIEUR LE DOCTEUR

GILBERT-DREYFUS.

LES ÉTATS PARADIABÉTIQUES

INTRODUCTION

Entre les glycosuries non diabétiques symptomatiques d'une lésion neuro-endocrine et le diabète insulo-pancréatique proprement dit, une place spéciale mérite d'être accordée aux états paradiabétiques cliniquement primitifs. Ces états souvent méconnus sont presque invariablement confondus avec le diabète sucré. L'apparente similitude de certains de leurs caractères, l'association d'une glycosurie et d'une glycémie parfois un peu élevée, la possibilité du paradiabète de verser dans le diabète sucré, sont autant de facteurs qui contribuent à entretenir cette confusion.

Mais diabète et paradiabète constituent deux affections totalement différentes. Elles relèvent de troubles glycorégulateurs distincts et sont opposables au triple point de vue clinique, thérapeutique et pronostic. La place nosologique des états paradiabétiques, la précision apportée à leur diagnostic par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, le caractère excellent de leur pronostic, les résultats patents obtenus en libérant nombre

de malades d'un régime restrictif en hydrates de carbone antérieurement prescrit, nous ont conduit, sous la direction de notre Maître Monsieur le Docteur GILBERT-DREYFUS à individualiser ces états et à souligner la profondeur du fossé qui les sépare du diabète vrai.

AVANT-PROPOS

Avant d'envisager des états para-diabétiques, il nous a paru nécessaire de donner un rappel physiopathologique de la glycorégulation.

Nous verrons ainsi s'individualiser deux grands troubles glyco-régulateurs :

1. — L'un spécifique du diabète : *le défaut de combustion* des hydrates de carbone dans les tissus (hypoglycolyse).

2. — L'autre appartenant en commun au diabète et aux états paradiabétiques : *le défaut de stockage* des hydrates de carbone par hypo-glycogenopexie ou hyper-glycogénolyse.

Les états para-diabétiques relèvent de ce second trouble isolé.

Qu'il s'agisse de décharge d'hormones glycémiantes surrénales ou thyroïdiennes; qu'il s'agisse d'une surcharge alimentaire excessive ou d'un choc sympathico-psychique déterminant une glycosurie, dans tous les cas on retrouve soit une hypo-fixation de glucose,

sorte de débordement hydro-carboné au-dessus du seuil, soit une hyper-libération de glycogène sous forme de glycose.

Ces considérations nous permettront d'opposer diabète et para-diabète.

Reprenant ensuite l'étude des glycosuries para-diabétiques, nous envisagerons rapidement celles symptomatiques d'affections connues (paradiabètes secondaires) pour nous attacher aux glycosuries cliniquement primitives : paradiabètes proprement dits.

C'est sur ce dernier point que porteront surtout l'intérêt et les observations de ce travail.

Au point de vue thérapeutique, de même qu'une glycosurie fortuitement constatée au cours d'une acromégalie par exemple, ne relève pas d'un régime de restriction hydro-carbonée ou d'un traitement insulinique, de même le para-diabète cliniquement primitif ne saurait relever du traitement diabétique usuel.

Les états para-diabétiques sont justiciables avant tout d'un traitement étiologique. Nous verrons que les para-diabètes primitifs ne sont en réalité primitifs qu'en apparence et qu'ils entrent, dans la majorité des cas, dans le cadre de la petite insuffisance hépatique. Prononcer le terme petite insuffisance hépatique, c'est évoquer un pronostic dans l'ensemble bien plus favorable que celui que comporte le diabète sucré proprement dit.

Rappelons en terminant que le diabète rénal (désignation impropre d'un abaissement du seuil glucidique) n'entre pas dans le cadre de la définition des états paradiabétiques.

RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE LA GLYCO-REGULATION

Claude BERNARD par sa découverte de la fonction glycogénique du foie a apporté la première notion de l'importance de cet organe dans le métabolisme hydrocarboné, si bien que l'on a pu croire, à son époque, que le diabète devait avoir son origine dans une maladie du foie.

Plus tard les expériences de dépancréatization des chiens réalisées par MERING et MINKOWSKI confirmèrent la notion déjà apportée par LANCERAUX qui reconnaissait au pancréas un rôle capital dans le métabolisme des sucres. Les recherches histologiques et plus tard la découverte de l'insuline par BANTING et BEST apportèrent la preuve définitive établissant le pancréas comme l'organe central de la glyco-régulation. Mais dans cette tâche le pancréas n'est pas seul. Déjà avant l'insuline, les expériences de HÉDON avaient établi que le pancréas agissait comme un organe couplé avec le foie, et que la sécrétion interne du premier était indispensable à la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène.

La physiologie et la clinique ont complété ces notions en montrant la fréquence des troubles glyco-régulateurs au cours des maladies du foie. Des observations de pathologie et de physiologie ont ensuite montré que divers organes jouent un rôle dans la transformation des glucides. Les muscles où le glycogène s'accumule comme dans le foie, l'ensemble des tissus, les viscères, le sang, le tissu réticulo-endothélial même, prenant une part non négligeable dans la glyco-régulation. Les diverses glandes endocrines particulièrement l'hypophyse, les capsules surrénales, le corps thyroïde, fournissent aussi un appoint particulier dans le concert de la régulation glycémique. Enfin des centres nerveux situés dans l'encéphale réglementent les organes du métabolisme par l'intermédiaire des nerfs du système sympathique et parasympathique.

Qu'une perturbation se produise dans l'un quelconque de ces relais pour qu'aussitôt l'équilibre glycémique soit rompu et qu'apparaisse un trouble glyco-régulateur plus ou moins latent, plus ou moins passager. Ce trouble n'est diabétique à proprement parler, que s'il atteint la fonction insulo-pancréatique. Dans la majorité des autres cas, il ne s'agit plus de diabète, mais bien d'un trouble glyco-régulateur paradiabétique.

A l'état physiologique, les modifications de la gly-

cémie sont très faibles. La fixité de cette glycémie nécessaire à la vie des cellules, se maintient grâce à l'action combinée de divers organes glyco-régulateurs.

— Le pancréas produit l'insuline et préside à la glyco-régulation. Son mode d'action par l'insuline peut se résumer ainsi :

a) Fixation du glucose sous forme de glycogène dans le foie et dans les muscles;

b) Combustion de ce glucose dans l'ensemble des tissus libérant ainsi une source d'énergie.

— Le foie. Le rôle de la cellule hépatique est de polymériser le glucose et le levulose venant de la veine porte en glycogène, puis de transformer ce glycogène en glucose qui s'échappe par les veines sus-hépatiques. Nous avons vu que l'insuline présidait la première de ces transformations, la seconde serait assurée par l'adrénaline médullo-surrénale. Mais l'influence de ces deux hormones ne doit pas faire négliger l'importance de l'intégrité physiologique de la cellule hépatique elle-même; dans les lésions du foie, on a pu constater la disparition ou la diminution du glycogène, en d'autres termes, son défaut d'accumulation.

— D'autres organes interviennent certes à quelque degré dans le maintien de la stabilité glycémique. Les rôles des hormones hypophysaires, thyroïdiennes, ovariennes, celles du système nerveux sont incon-

testables mais leur action ne semble intervenir, à l'état physiologique, que pour une part secondaire. Nous ne pensons pas que la glyco-régulation ait un mécanisme infiniment complexe auquel participeraient simultanément tous les tissus, tous les viscères, toutes les glandes endocrines surtout. Certes le glucose étant répandu dans toute l'économie, la glyco-régulation intéresse tous les tissus, mais il est des prépondérances parmi les organes et les principaux en sont le pancréas, le foie et les muscles; les autres ne semblent intervenir dans la glyco-régulation qu'en temps que porteurs d'un potentiel hypo ou hyper-glycémiant neutralisé à l'état physiologique et ne s'extériorisant qu'à l'état pathologique ou expérimental.

En pratique on peut admettre, compte tenu de cet équilibre polyglandulaire, que le métabolisme des glucides se fait en deux étapes :

1°) Mise en réserve du glucose sous forme de glycogène;

2°) Combustion de ce glycogène au fur et à mesure des besoins caloriques et énergétiques de l'organisme.

Schématiquement la polymérisation du sucre est assurée par le foie; sa libération par l'adrénaline et les autres hormones glycémiantes; sa destruction par l'insuline.

DÉFINITIONS

On sait que la combustion du glucose se fait par oxydations successives. Lorsque l'apport insulinique est insuffisant, l'oxydation inachevée du glycogène donne naissance à l'accumulation de déchets (acido-cétosiques) dans les humeurs. Ainsi l'insuline commandant la fonction glycolytique rend compte par son *défait* du trouble essentiel du diabète sucré : *la non combustion des sucres ingérés*.

Ce trouble qui définit le diabète trouve un corollaire clinique : en faisant ingérer à un diabétique 100 grammes d'hydrates de carbone au-dessus de sa tolérance, cet apport hydro-carboné n'étant pas détruit se retrouve presque intégralement dans les urines, quelques heures après. Il y a bien eu transformation des hydro-carbones alimentaires en glucose organique mais celui-ci non comburé s'élimine.

Ce défaut de *combustion* des hydrates de carbone constitue, la condition nécessaire et suffisante pour assurer le déterminisme du diabète sucré. Il explique que le glycosuries diabétiques soient proportionnelles aux apports hydrocarbonés ingérés au-delà de la tolérance.

Les glycosuries paradiabétiques qu'elle qu'en soit l'étiologie n'obéissent pas à cette définition. Elles relè-

vent avant tout d'un trouble de la *fixation* des hydrates de carbone. Ce trouble peut avoir un double mécanisme :

a) Soit hypo-fixation des glucides, défaut de stockage en quelque sorte sous l'influence d'une lésion ou d'un trouble hépatique;

b) Soit hyper-libération de glycogène sous l'influence d'une décharge hyperglycémiante hormonale (thyroïdienne ou adrénalinique).

Ici deux remarques s'imposent :

— Nous avons vu que l'un des rôles essentiels de l'insuline était de présider à la combustion des sucres, mais elle intervient également dans leur fixation (Claude BERNARD), aussi est-il logique de penser que le manque d'insuline soit, au même titre qu'une altération de la cellule hépatique, l'une des causes de cette hypo-fixation, et que le trouble de combustion spécifique du diabète puisse s'accompagner d'un trouble de la fixation des hydrates de carbone. Ce que nous avons voulu montrer, c'est qu'à imaginer ces deux troubles dissociés, seul le premier réaliserait un diabète proprement dit avec parallélisme de la glycosurie et des apports alimentaires, alors que le second ne déterminerait qu'un état apparemment diabétique où ce parallélisme serait rompu.

Ce sont ces considérations qui nous ont fait adopter l'appellation de paradiabète pour ces états voisins

du diabète situés à sa frontière et cependant différents de lui. En effet, si l'on fait ingérer à un acromégale ou à un cirrhotique une quantité de sucre supérieure de 100 grammes à son régime habituel, on n'en retrouve dans les urines qu'une faible partie, 10 à 15 grammes environ. Tout se passe comme si l'insuline arrivant en quantité suffisante, employait une partie de son énergie à la fixation des sucres, mais cette action reste inefficace soit de par l'action antagoniste de l'hormone hypophysaire, soit de par l'inactivité organique ou fonctionnelle de la cellule hépatique; la seconde fonction de l'insuline intervenant alors brûle le surplus hydro-carboné. Peut-on de cette hypothèse considérer que le poncréas sécréterait deux hormones, l'une insuline, l'autre fixatrice du glucose ? plutôt que d'accorder à l'insuline une double action. LOEWI dans ses travaux accordait au foie le pouvoir sécrétant d'une *glycémine*, hormone fixatrice. Quelle qu'en soit la pathogénie ce qui caractérise les états paradiabétiques, c'est le défaut de fixation des hydrates de carbone et le non-parallélisme de leur glycosurie avec les apports alimentaires.

La seconde remarque intéresse l'abaissement du seuil rénal. Il est évident que les glycosuries paradiabétiques s'extériorisent avec d'autant plus de facilité qu'au trouble régulateur dont elles relèvent, s'associe un seuil rénal abaissé. Nous verrons l'importance et

l'intérêt de cette association dans l'une de nos observations. Dans le même ordre d'idées, diabète et para-diabète peuvent s'associer, déterminant une fausse insulino-résistance.

LES GLYCOSURIES PARADIABETIQUES SECONDAIRES

Les états paradiabétiques ainsi définis et dissociés d'avec le diabète, nous envisagerons rapidement, dans un premier chapitre, les différentes glycosuries relevant de ces états pour insister ensuite sur l'étude des glycosuries d'allure essentielle, celles qui précisément méritent le terme de glycosuries paradiabétiques et qui sont, dans l'immense majorité des cas, soit méconnues, soit confondues avec les glycosuries diabétiques vraies.

Il est important de remarquer qu'en considérant ces états sous le terme de glycosuries on ne fait que satisfaire à une appellation usuelle. En réalité, en temps que glycosuries elles ne témoignent que d'un symptôme, le plus apparent certes, mais qui ne représentent que l'un des témoins du trouble glyco-régulateur sous-jacent. Elles peuvent rester latentes alors que le trouble existe; nous verrons plus loin les éléments de diagnostic qui permettent de les caractériser.

Les glycosuries para-diabétiques secondaires ont été étudiées et décrites sous des noms divers :

- Etat pré-diabétique de MARANON;
- Diabète occulte d'ESCUDERO;
- Diabète fonctionnel de JOHN;
- Diabète potentiel de ALLEN;
- Diabète fruste de ACHARD et WEILL;
- Diabète extra-insulaire des auteurs allemands.
(FRANC-UMBER.)

Avec chaque auteur la conception clinique et pathogénique varie, mais tous ont reconnu la nécessité de faire sortir ces états du cadre du diabète sucré.

I. — *Glycosuries paradiabétiques, hépatiques.*

On sait depuis longtemps que la glycosurie est assez fréquente au cours des affections hépatiques. C'est en général une glycostrie légère, transitoire, intermittente, provoquée par les excès de nourriture; elle ne s'accompagne point d'un syndrome d'hyperglycémie complet comme dans le diabète; elle ne varie pas proportionnellement à l'ingestion des hydrates de carbone comme la glycosurie diabétique et elle ne cède pas aussi facilement que celle-ci au régime de restriction hydro-carbonée. Souvent même un régime riche en viande imposé à la place d'un régime fruito-végétarien sucré ne fait que l'aggraver.

L'emploi de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée a montré que dans 96 % des cas, les malades atteints

d'une affection hépatique offrent un trouble latent de la glyco-régulation. (BOULIN). A cet égard l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée prend la valeur d'une méthode d'exploration fonctionnelle du foie au même titre que l'épreuve du galactose. Le trouble gluco-régulateur mis ainsi en évidence paraît dû à une incapacité de la cellule hépatique de fixer le glycogène et n'est pas sous la dépendance d'un défaut d'insuline (BOULIN).

Dans certains cas, le trouble glyco-régulateur hépatique s'associe à un véritable diabète. Il s'agit alors de ces diabètes à forme hépatique dans lesquels le foie est atteint de congestion ou de cirrhose hypertrophique; tel est le cas du diabète bronzé où, aux symptômes et à l'évolution d'un diabète vrai, bénin ou grave, se surajoute un trouble glyco-régulateur paradiabétique. Cette association rend compte de la difficulté qu'on a de réduire sa glycosurie sans que l'on ait à invoquer à tort une insulino-résistance. Ce trouble glyco-régulateur que nous verrons plus loin s'inscrire sur des courbes d'hyperglycémie provoquée, selon une aire supérieure à celle du sujet normal et inférieure à celle du sujet diabétique doit être bien distinguée de celui du diabète vrai. C'est pour en consacrer la différence qu'avec M. BOULIN, nous le désignerons du terme d'état paradiabétique.

II. — *Glycosuries paradiabétiques surrénaliennes.*

Nous avons vu le rôle de l'adrénaline dans la fixation du glycogène hépato-musculaire. Expérimentalement l'injection d'adrénaline chez un sujet normal détermine l'apparition d'une hypertension suivie de glycosurie. Ainsi s'expliquent certaines glycosuries transitoires comme les glycosuries émotives ou celles survenant au cours des hypertensions artérielles paroxystiques.

LABBÉ, BOULIN et NEPVEUX ont montré le parallélisme existant entre la courbe d'hyperglycémie et celle de l'hypertension chez un malade atteint de paragangliome de la région lombaire. De nombreuses observations (BOTTE, HERRICK, DÉNOYELLE) ont montré que chez les malades hypertendus, quelle que fut la cause de leur hypertension, il existait souvent un trouble de la glyco-régulation caractérisé par une aire d'hyperglycémie exagérée à la suite de l'ingestion de glucose.

III. — *Glycosuries paradiabétiques thyroïdiennes.*

Au cours des états d'hyperthyroïdie on peut se trouver en présence de deux ordres de faits :

1°) Un état paradiabétique latent à peu près constant que met en évidence l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et qui s'extériorise assez souvent par l'ap-

parition au cours de poussées d'hyper-thyroïdie, d'une glycosurie modérée intermittente.

2°) Un véritable diabète bénin ou grave.

Mais ici, à côté du trouble glyco-régulateur par insuffisance insulo-pancréatique. M. LABBÉ et GILBERT-DREYFUS ont montré qu'à ce diabète peut se surajouter un trouble glyco-régulateur d'origine thyroïdienne comme en témoignent l'influence des poussées d'hyperthyroïdie sur la glycosurie, les améliorations du trouble glyco-régulateur par le traitement iodé, les guérisons de certains para-diabètes après thyroïdectomie. Ces faits ont pu faire confondre diabète et para-diabète thyroïdien. Le diabète thyroïdien proprement dit n'existe pas; lorsqu'une hyperthyroïdie s'accompagne de diabète, il s'agit d'une insuffisance insulaire peut-être déclenchée par l'hormone thyroïdienne, mais irréversible et associée. Le seul trouble glyco-régulateur réagissant au traitement de l'hyperthyroïdie reste le trouble paradiabétique. Celui-ci semble lié à l'action hyperglycémiante de la thyroxine, soit par une action directe libératrice du glycogène, soit par une action indirecte thyro-surrénalo-sympathique. « Le diabète thyroïdien (ancienne terminologie envisageant l'état para-diabétique thyroïdien, diabète fonctionnel de JOHN) est celui qui guérit par le seul traitement de l'hyperthyroïdisme comme guérit le diabète hépatique

lorsqu'on met le foie au repos » (GILBERT-DREYFUS 1929).

IV. — *Glycosuries para-diabétiques hypophysaires.*

Dès les premières observations d'acromégalie et de gigantisme on avait relevé la présence de glycosurie. « La plupart de ces glycosuries sont liées à un trouble glyco-régulateur non diabétique ».

Comme pour l'hyperthyroïdie, on peut se trouver en présence, soit d'un trouble latent ou extériorisé par une glycosurie intermittente, soit d'un véritable diabète, soit encore devant l'association de ces deux troubles glyco-régulateurs.

CUSHING et DAVIDOFF ont rapporté l'influence favorable de l'hypophysectomie dans certaines glycosuries des acromégalies. Un acromégale de 22 ans présente une glycosurie de 9 gr. 5 et une glycémie de 1 gr. 4. Après l'intervention, celle-ci tombe à 1 gr. 2 puis à 0,9 et la glycosurie disparaît. Dans six autres cas ces mêmes auteurs pratiquent des épreuves d'hyperglycémie provoquée avant et après l'opération et constatent une amélioration manifeste de la tolérance hydro-carbonée. Ils attribuent ces états soit à un adénome du lobe antérieur qui secréterait en excès une hormone glycémiante, soit à une lésion du tuber cinereum comprimé par la tumeur hypophysaire.

Des travaux récents consacrent à l'hormone hypo-

physaire un pouvoir diabétogène contre-insulinique. Ainsi pourraient prendre naissance des diabètes par hypoinsulinie relative d'origine non pancréatique, dûs à la neutralisation de l'insuline pancréatique par l'hormone hypophysaire. Ces diabètes particuliers bien que hypo-insuliniques relèvent d'une thérapeutique radiothérapique hypophysaire.

V. — *Glycosuries paradiabétiques de la gestation.*

En dehors des glycosuries par abaissement du seuil rénal, la gestation offre un terrain propice à l'installation d'un état paradiabétique. Les glycosuries qui en témoignent constituent dans l'immense majorité des cas, une découverte fortuite au cours d'une analyse d'urines pratiquée vers le sixième ou huitième mois de la grossesse à la recherche d'une albuminurie. Elles sont discrètes, intermittentes et oscillent en moyenne de 4 à 10 gr. par 24 heures. Même lorsqu'il existe un abaissement du seuil rénal, BOULIN et CHEVKI ont montré qu'à ce trouble s'associe dans 86 % des cas un trouble glyco-régulateur d'origine hépatique. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée montre en effet un triangle glycémique exagéré. Le trouble glyco-régulateur ainsi mis en évidence, paraît conditionné par l'insuffisance fonctionnelle du foie, apanage habituel de la gravidité, comme en témoignent l'excès d'urobiline dans les urines, l'abaissement du rapport azoté-

mique, l'amino-acidurie et autres explorations fonctionnelles. Mais cette pathogénie ne saurait être tenue pour exclusive. Il n'est pas interdit de penser que telle ou telle perturbation glandulaire gravidique (hypophysaire ou génitale) joue un rôle dans la genèse de ce trouble glyco-régulateur. Ajoutons qu'ici encore à ce trouble peut s'associer un véritable diabète de signification et de pronostic entièrement différents.

VI. — *Glycosuries paradiabétiques des obèses.*

La découverte d'une glycosurie chez les obèses est courante. ACHARD et P.-E. WEIL ont montré la fréquence de glycosuries provoquées par l'ingestion de glucose. Leurs caractères cliniques et l'épreuve d'hyperglyco-régulation les rangent dans le cadre des paradiabètes. Chez les obèses soumis à une cure d'amaigrissement par réduction alimentaire, R. BOULIN a vu la réaction d'hyperglycémie diminuer, chez ceux au contraire qui refusaient de se traiter, augmenter. C'est la suralimentation cause de l'obésité qui est responsable du trouble régulateur. Elles épuise par une sorte de surmenage physiologique le foie et si le processus pathogène se prolonge la fonction pancréatique elle-même finit par s'altérer (BOULIN). C'est dans ces cas où l'état paradiabétique prépare l'éclosion d'un diabète vrai qu'il conviendrait d'appeler ces états : *pré* et non *paradiabétiques*. Mais l'extension d'une insuffisance

hépato-pancréatique progressive est rare en regard des cas où cette déficience reste uniquement localisée à la glande hépatique.

VII. — *Autres glycosuries paradiabétiques secondaires.*

Elles sont encore nombreuses. Il n'est pas rare de constater une glycosurie au cours d'une intoxication oxycarbonée, d'un panaris. Nous éviterons une énumération fastidieuse en relevant l'intérêt particulier de certaines d'entre elles, survenant au cours de trois grands groupes d'acections.

1°. — *Au cours des maladies infectieuses aiguës* le trouble glyco-régulateur paradiabétique est à peu près constant bien que la glyosurie reste souvent latente. Il est un cas où cette glycosurie s'extériorise avec prédilection, c'est au cours des infections staphylococciques. La constatation d'une glycosurie au cours d'un anthrax, d'un plegmon péri-néphrétique ou d'un abcès du foie est fréquente au point qu'il est classique d'en rechercher la présence dès qu'on a la notion d'une suppuration. Mais cette recherche est restée jusqu'ici axée vers le diagnostic possible d'un diabète sucré. Pourtant nombre de ces glycosuries relèvent d'un trouble hépatique non justiciable d'insuline, comme l'attestent les courbes d'hyperglycémie provoquée.

Il s'agit dans ces cas, non d'une suppuration sur-

venue au cours d'un diabète jusque là méconnu, mais bien d'un trouble glyco-régulateur déterminé par cette suppuration. On conçoit la valeur de ces faits à la veille d'une intervention, d'autant que l'insuline administrée sans apport sucré équivalent mettrait le malade en état d'hypoglycémie.

2°. — *Au cours des affections nerveuses* FOLIN, DENIS, et SMILLIE rapportent les faits suivants : sur 33 étudiants normaux 18 % ont présenté une glycosurie après un examen important. Même résultat sur un second groupe de 36 étudiantes d'un collège féminin. Il est hors de doute qu'une pareille glycosurie n'est pas diabétique. Il s'agit seulement de glycosuries émotives à côté desquelles se placent les glycosuries post-traumatiques du tronc ou des membres étudiées par RATHERY. Il les signale 4 fois sur 100 au cours de lésions traumatiques corporelles étendues respectant l'encéphale. Jamais elles n'ont été suivies de l'éclosion d'un diabète sucré. Quant aux glycosuries consécutives aux traumatismes crâniens elles ont été décrites par DAVIDSON et ALLEN qui les attribuent à une excitation des centres nerveux, excitation qui provoquerait une libération glycogénique accélérée soit directement, soit par l'intermédiaire de l'hypersecrétion surrénale. De ces faits nous rapprocherons encore les glycosuries qui accompagnent les hémorragies cérébrales, les lésions brusques de l'encéphale ou même

ses altérations chroniques, les tumeurs cérébrales par exemple. Elles seraient imputables à l'excitation des centres nerveux par l'hypertension intra-crânienne créée.

3°. — *Au cours des intoxications.* Enfin, certaines glycosuries ont un caractère presque expérimental. Ce sont celles de l'asphyxie, de l'intoxication par le curare (Claude BERNARD), le phosphore, l'arsenic, la morphine (BOULIN).

De l'ensemble de cet exposé quelques remarques se dégagent. Mis à part le cas de l'hormone contre-insulinique hypophysaire, jamais la glycosurie ne s'est accompagnée d'un syndrome diabétique. Dans tous les cas, elle semble avoir pour point de départ une perturbation de la fonction glycogénique du foie, disfonctionnement réalisé soit par des causes locales : sclérose, insuffisance ou congestion hépatiques; soit par des causes générales : hypertension, obésité, grossesse; soit par des causes réflexes : hypersecrétion d'hormones glycémiantes donc, glycogénolytiques. Ces glycosuries lorsqu'elles sont réflexes restent passagères; elles traduisent par contre une lésion subaiguë ou chronique lorsqu'elles persistent. Elles relèvent d'un traitement étiologique chaque fois que l'on peut incriminer dans leur genèse une lésion précise; d'un traitement palliatif hépatique

dans tous les autres cas. La mise au repos du foie devient un traitement étiologique et symptomatique chaque fois que celui-ci est directement en cause.

LES GLYCOSURIES PARADIABETIQUES PRIMITIVES

Nous n'avons jusqu'ici envisagé que les glycosuries secondaires. Celles-ci sont rapidement rattachées à leur cause car elles ne réalisent le plus souvent qu'un symptôme de plus, un appoint supplémentaire dans le bilan s'une affection déjà recourue.

D'autres fois, elles sont presque monosymptomatiques, elles mettent alors utilement sur la voie de telle ou telle affection glandulaire. Mais il est des cas où ces glycosuries ne semblent témoigner d'aucune altération cliniquement perceptible. Elles sont alors d'allure essentielle et nécessitent pour n'être pas confondues avec celles du diabète sucré, une analyse précise de chaque symptôme et un bilan clinique complet. Nous verrons les arguments majeurs qui permettent de poser ce diagnostic. Aboutir à cette discrémiation, c'est déjà mettre le malade à l'abri d'un traitement insulinique et lui éviter la servitude d'un régime restrictif en hydrates de carbone.

CLINIQUE

Les états para-diabétiques cliniquement primitifs sont de constatation fréquente dans les services de diabétologie. Nombre de ces malades se disent diabétiques parce que soumis depuis plus ou moins longtemps à un régime « diabétique ». En réalité à examiner de plus près ce régime, il ne comporte souvent qu'une restriction très relative en hydrates de carbone, obtenu par exemple en remplaçant le pain par les pommes de terre. Bien entendu les aliments ne sont pas pesés et le malade s'étonnant de la persistance de sa glycosurie vient consulter pour qu'on lui établisse un régime nouveau.

D'autres, plus conscients de leur affection, se soumettaient depuis des mois à des régimes sévères comportant 60, 50 puis 45 grammes d'hydrates de carbone par 24 heures, s'autant plus sévères que le médecin s'irritait de voir persister la glycosurie. Certains même, au régime, se voyaient associer des injections quotidiennes d'insuline.

Mais d'autres causes amènent aussi les malades à consulter : c'est — l'éclosion d'une suppuration cutanée.

C'est un simple état nauséeux, des digestions difficiles, un amaigrissement progressif, une asthénie de plus en plus marquée;

— C'est encore un examen forfuit d'urines par un pharmacien ou une compagnie d'assurances;

Est-il besoin d'insister sur l'importance d'un interrogatoire bien conduit ?

INTERROGATOIRE

Il importe de s'enquérir de l'âge, la profession du malade, — de ses antécédents héréditaires (maladie de la nutrition, diabète familial).

— De son passé lointain : habitudes alimentaires, régimes suivis et s'il y a lieu, degré de discipline avec lequel ils ont été menés; date de la première constatation de sucre dans les urines; recherche d'un éthylisme franc; antécédents lithiasiques : coliques hépatiques, ictères.

— De son passé récent : modifications dans un sens ou dans un autre de la courbe pondérale; recherche des signes fonctionnels classiques du diabète : polydypsie, polyphagie, polyurie, présence à un moment quelconque de corps cétoniques dans les urines; accidents cutanés, sensoriels ou vasculaires.

Dans un second temps l'interrogatoire portera sur les signes permettant de dépister une hyperthyroïdie latente, une intoxication, une lésion hypophysaire, voire même une grossesse récente, toutes investigations utiles pour le diagnostic étiologique.

On conçoit aisément la valeur d'orientation que

peuvent fournir ces indications, aussi bien dans le sens positif que dans le sens négatif.

Examen : dès lors un examen complet devra être institué portant — sur l'exploration morphogique du sujet, à la recherche d'une cellulite, d'une répartition discrète des poils, d'une dystrophie staturale;

- Sur l'état des réflexes;
- Sur l'appréciation du volume du foie;
- Sur la prise de tension artérielle;

Au terme de cet examen un bilan s'établit. Il est pauvre en signes positifs. Il n'en prend que plus de valeur : le diagnostic d'orientation vers un état paradiabétique primitif repose en grande partie, sur un travail d'élimination.

Remarques

Certes, un certain nombre de symptômes sont communs au diabète et au paradiabète. La polyphagie et la polyurie peuvent manquer dans le diabète vrai. Les glycosuries paradiabétiques sont souvent associées à des manifestations d'insuffisance hépatique (prurit, asthénie, exagération de la soif) qui se confondent en partie avec les signes de la série diabétique. Le diabète rénal, enfin, est une affection monosymptomatique se réduisant à l'émission quotidienne de quelques grammes de glucose.

Compte tenu de ces réserves, deux ordres de signes émergent du bilan :

1°. — *Signes à retenir* :

- Allégation d'une glycosurie;
- Bon état général;
- Régime restrictif en hydrates de carbone non suivi ou suivi d'une façon fantaisiste.

2°. — *Signes négatifs* :

- Pas de signes de la série diabétique;
- Aucune étiologie permettant d'invoquer un état para-diabétique secondaire.

Ces signes négatifs sont d'une importance capitale et méritent, dans les cas douteux, le déclenchement d'examens spéciaux pour les infirmer ou les confirmer.

Mais les caractères de la glycosurie et de la glycémie apportent des arguments présomptifs nouveaux :

LA GLYCOSURIE

La glycosurie des états para-diabétiques est modérée, intermittente, prenant volontiers le type « alimentaire ». Elle fait généralement défaut le matin et n'apparaît que de façon transitoire dans les heures qui suivent les repas, quelle qu'ait été la quantité d'hydrates de carbone ingérée. Ce dernier caractère est très important.

Un sujet, dont la glycosurie ne dépasse pas 15 grs.

par 24 heures, alors qu'il ne s'est soumis à aucun régime spécial, à toutes chances de présenter un état para-diabétique. Bien différente est la glycosurie diabétique qui reflète presque numériquement par son taux, la quantité d'hydrates de carbone ingérée au-dessus de la tolérance du sujet.

Seule la glycosurie du diabète rénal comporte une ressemblance avec celles des états paradiabétiques, et nécessite l'appréciation du taux du sucre sanguin. Encore a-t-elle pour caractères d'être modérée et surtout d'être présente à tous moments de la journée.

Ainsi, les seules variations des taux de glycosurie avec l'horaire des repas permet-il d'envisager un diagnostic de présomption, sinon de certitude.

LA GLYCÉMIE

La glycémie par sa valeur permet d'éliminer le diabète rénal. On sait que les glycosuries du diabète rénal s'accompagnent d'une glycémie normale ou légèrement abaissée, avoisinant 1 gr. par litre (M. LABBÉ).

Dans les états paradiabétiques le taux de la glycémie à jeûn oscille entre 1 gr. 30 et 1 gr. 50.

Dans le diabète sucré, en dehors des périodes de régime, la glycémie est toujours supérieure à 1,50.

Ces chiffres ne représentent que des moyennes. Ils sont d'une grande valeur dans les cas typiques.

Toutefois dans les cas limites, ils n'apportent pas une preuve biologique suffisante. A cet inconvénient pallie l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, méthode plus sensible qui étale sur trois heures les variations de la glycémie après un repas de 50 grammes d'hydrates de carbone. En projetant sur un graphique trois courbes nettement dissemblables en amplitude et en surface inscrite, elle constitue la méthode d'exploration la plus fidèle des fonctions glyco-régulatrices, le meilleur critère biologique du métabolisme hydrocraboné normal, diabétique ou paradiabétique.

L'ÉPREUVE D'HYPERCLYCÉMIE PROVOQUÉE

Rappelons brièvement la technique, son interprétation, ses résultats.

Le malade étant à jeûn, on mesure sa glycémie puis on lui fait ingérer 50 grammes de glucose dissous dans 250 cm³ d'eau. Les dosages glycémiques sont dès lors pratiqués de demi-heure en demi-heure pendant trois heures. Les chiffres ainsi obtenus sont projetés sur un graphique qui par convention, place les glycémies en ordonnées, le temps en abscisses. En joignant d'un trait les points obtenus apparaît le triangle d'hyperglycémie.

La formule $S = \frac{B \times H}{2}$ en mesure la surface :

B = base mesurée en cm. (chaque mm. correspondant à une minute de réaction) ;

H — hauteur mesurée en centigrammes de glucose.

Pour bien apprécier la réaction, il faut tenir compte à la fois du chiffre de départ de glycémie, de la hauteur de la flèche glycémique et de la durée de la réaction.

— *Chez les sujets normaux* : S varie de 0,20 à 0,40 cm²;

— *Chez les para-diabétiques* S varie de 0,50 à 1,60 cm²;

— *Chez les diabétiques* S est en principe supérieure à 2 cm², pouvant atteindre jusqu'à 7 cm² dans un cas extrême. Ainsi apparaît une discrimination précise entre des états paradiabétiques et le diabète rénal dont la courbe d'hyperglycémie se comporte comme celle des sujets normaux et entre les états paradiabétiques et le diabète sucré dont l'aire de réaction est bien plus ample.

DISCUSSION

Les chiffres que nous venons d'énoncer stigmatisent deux troubles glyco-régulateurs, mais ces derniers peuvent être associés. BOULIN cite le cas de sujets qui, à un premier examen, paraissaient par l'importance de leur glycosurie et le degré de leur réaction d'hyperglycémie devoir être classés parmi les diabétiques tandis que quelques mois plus tard, après une cure de

régime, ou après une cure hydrominérale à Vichy, ils se rangeaient, en raison de leur glycosurie disparue, de l'élévation de leur tolérance hydro-carbonée et de la diminution de leurs réactions d'hyperglycémie, dans le groupe des paradiabétiques. Inversement des sujets gros mangeurs, obèses, parfois hypertendus qui présentaient un jour une simple glycosurie et se rangeaient dans le cadre des paradiabétiques, ont versé en conservant leurs habitudes suralimentaires, dans le diabète sucré. Ces cas répondent aux chiffres limites d'aires réactionnelles comprises entre 1,60 et 2 cm². Peut-on voir là une lacune dans ce mode d'exploration ? Bien au contraire. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée n'interroge pas tel ou tel trouble glyco-régulateur, mais la résultante de leurs actions. Dans les cas purs, l'épreuve permet de ranger d'une façon précise un malade soit dans le cadre du diabète sucré soit dans celui du paradiabète. Dans les cas mixtes, l'épreuve en photographiant le degré d'action des deux troubles glyco-régulateurs, permet de faire la part de ce qui revient à l'un et à l'autre.

Ajoutons pour finir que les courbes d'hyperglycémie peuvent être influencées par des déséquilibres humoraux ou nerveux indirects : Gilbert Dreyfus insiste sur l'interprétation spéciale qu'il convient de donner à certaines courbes anormales survenant chez des urémiques ou chez des sujets âgés.

Les cas limites à propos desquels une discussion clinique s'installe ne sont pas très fréquents. Dans la majorité des cas on est en présence de l'une ou l'autre des courbes suivantes : l'une, dite diabétique (aire supérieure à 2 cm²), l'autre dite paradiabétique (aire inférieure à 1,50). Elles se passent de discussion.

Ainsi apparaît la conduite de l'examen d'une glycosurie d'allure essentielle et s'élabore le tableau clinique des états paradiabétiques cliniquement primitifs. Deux ordres de signes mènent à son diagnostic, les uns présomptifs fournis par la clinique, les autres de certitude fournis par le laboratoire.

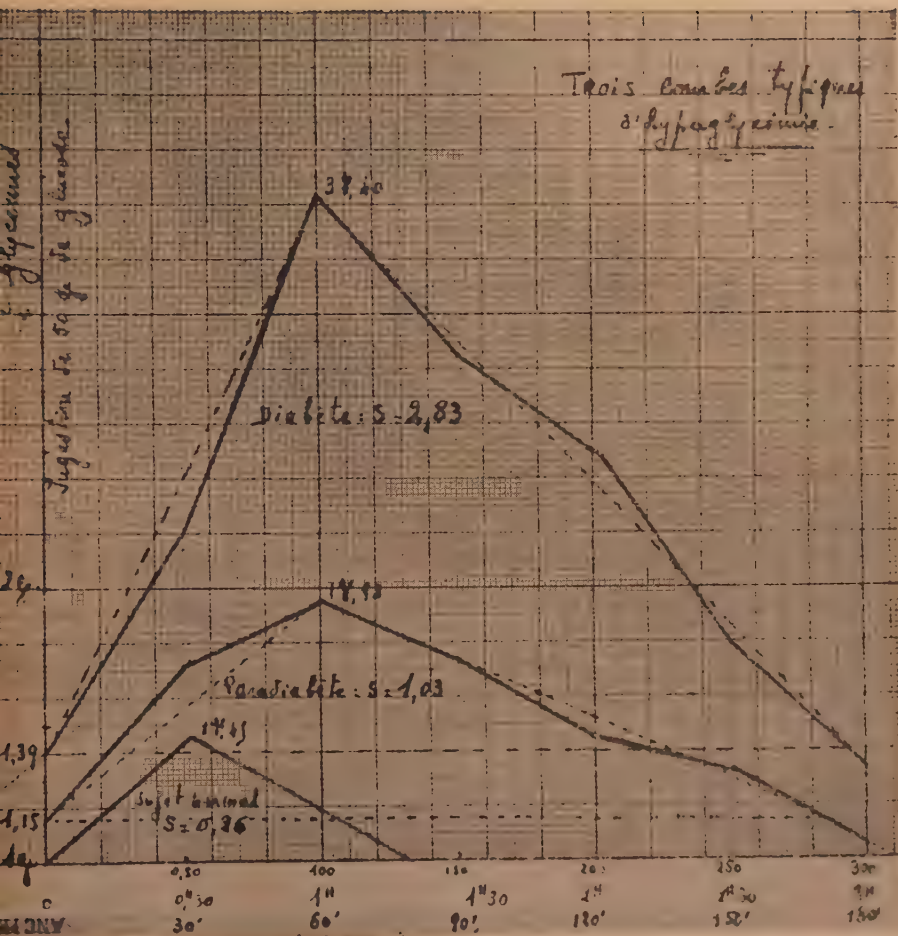
a) — Signes présomptifs :

- Etat général bien conservé;
- Glycosurie modérée post-prandiale survenant chez un sujet libéré de tout régime hydro-carboné;

b) Signes de certitude :

- Glycosurie non proportionnelle aux apports sucrés alimentaires;

— Aires d'hyperglycémie comprises entre 0,50 et 1,50 cm².



Ce cliché illustre de façon parlante les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

La seule lecture du tracé obtenu permet d'étayer avec certitude le diagnostic de présomption fourni par la clinique.



OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

M. Marcel R..., 43 ans, employé d'octroi vient consulter, le 14 janvier 1939, pour une glycosurie découverte de façon fortuite au cours d'un examen d'urines demandé pour albuminurie.

Il se plaint en outre de dysurie et de polliakurie nocturne.

Antécédents: Tous les trois mois il faisait systématiquement un examen d'urines parce qu'en 1930 il avait fait une crise d'urémie, marquée par une angine suivie de céphalée tenace, des œdèmes généralisés, de l'albuminurie, une tension à 23-15, une urée sanguine à 1 gr. 13. Cette affection le retient deux mois et demi à l'hôpital; il en sort pratiquement guéri sans régime spécial à suivre. Mais depuis, il a toujours surveillé l'installation d'une albuminurie qui n'est jamais apparue. La glycosurie fortuite qu'il présente l'étonne. Pas de diabétique dans sa famille, pas d'antécédents digestifs; il mange et boit modérément, il n'a pas maigri.

Examen: Son abdomen est souple, laissant percevoir le bord inférieur de son foie qui déborde légèrement le rebord costal droit. Ses bruits cardiaques sont normaux,

sa tension est de 16 1/2-11, ses poumons respirent bien, ses réflexes sont vifs. Le toucher rectal permet de sentir un lobe médian prostatique augmenté de volume. L'examen d'urines pratiqué dans le service ne décèle la présence ni de sucre, ni d'albumine.

On laisse ce malade à un régime lacto-végétarien ordinaire en attendant les dosages de glycémie et d'urée; le lendemain urée: 0,62; glycémie: 1 gr. 30; glycosurie: traces, albumine 0. Une pareille glycosurie après un régime riche en hydrates de carbone semblait témoigner d'un état paradiabétique. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée a donné les résultats suivants : glycémie à jeun : 1,31 — durée de réaction : 2 h. 12 minutes, flèche glycémique 0,62, *aire de réaction* 0,66.

Le diagnostic était porté. Tenant compte de son chiffre d'urée, nous soumettons le malade à un régime riche en légumes verts; fruits et sucreries à volonté; viande deux fois par semaine.

Un mois plus tard, le malade revient consulter, glycosurie: 0; glycémie, 1 gr. 23; urée, 0,50; albumine, 0.

OBSERVATION N° 2

M. G... Maurice, 50 ans, peintre amateur, nous est envoyé le 17 mars 1939 du service d'ophtalmologie pour hémorragies rétinienne et un complément d'examen. Voici l'histoire clinique qu'il nous raconte:

En octobre 1938, il se faisait hospitaliser pour un mal perforant plantaire. Un examen de sang pratiqué à cette époque témoigne d'un B. W. négatif et d'une gly-

cémie à 1 gr. 57 sans glycosurie. On le met en observation quelques jours, sans régime ni traitement spécial, sinon de l'extrait hépatique; puis on le dirige sur un service de chirurgie. Dans ce service on renouvelle les examens: B. W. négatif; glycémie 1 gr. 31. Il n'y subit aucun traitement et est renvoyé en médecine où l'on continue les injections d'extrait hépatique. Une troisième glycémie pratiquée en novembre 1938 révèle un chiffre de 1 gr. 12, toujours sans glycosurie. Le malade sort de l'hôpital, consulte en ville où, on le soumet à un régime diabétique. Mais il maigrit, d'autre part sa vue baisse, c'est pourquoi il vient nous consulter.

Son mal perforant est actuellement recouvert d'une croûte épidermique; il ne s'en plaint pas; il a bon appétit sans boulimie; il boit et urine assez abondamment, plus de 2 litres par jour. A notre consultation: glycosurie=traces; glycémie=1 gr. 49.

Devant ce malade, trois problèmes se posent : le mal perforant, les hémorragies rétinienues, la glycosurie. L'examen clinique allait résoudre les deux premiers sur la constatation d'un tabès évident. La nature syphilitique de ces accidents ne faisait aucun doute malgré le Wassermann négatif. Pouvait-on lier l'hyperglycémie à une hépatique spécifique? Le foie débordait un peu le rebord costal. Dans tous les cas, il ne s'agissait pas de diabète chez ce malade présentant une glycosurie discrète sans jamais avoir suivi de régime. Un trouble glycorégulateur latent du type paradiabétique était l'explication la plus plausible. De fait l'épreuve d'hyperglycémie provoquée a donné les résultats suivants quelques jours

après: glycémie à jeun = 1 gr. 35; flèche glycémique 0,56; durée 2 h. 45'; *aire de réaction*, 0,77.

A reprendre l'histoire de ce malade, un point est à retenir: l'action favorable des extraits hépatiques. Lors d'un premier examen, sa glycémie était de 1 gr. 57, on le soumet peut-être fortuitement à une opothérapie hépatique et sa glycémie baisse jusqu'à 1 gr. 12 sans régime restrictif en hydrates de carbone. Il cesse ce traitement et sa glycémie remonte à 1 gr. 49: illustration presque expérimentale de la mise fonctionnelle du foie au repos.

OBSERVATION N° 3

M. H... Xves, 18 ans, cheminot, vient nous consulter le 20 juillet 1939 pour que nous lui établissions un régime alimentaire; il se dit diabétique. Au mois de juillet 1938, au cours d'une visite médicale collective, ce diagnostic lui avait été porté sur la constatation d'une soif intense d'une polyurie et d'une glycosurie, il avait un excellent appétit l'ayant fait « grossir » de 5 kgs en 15 jours. Sa glycosurie était de 11 gr. 5, sa glycémie n'a pas été faite. On le soumet néanmoins à un régime hydrocarboné qui, au bout de 5 semaines, fait disparaître sa glycosurie. Mais il maigrit considérablement (près de 14 kgs); il interrompt alors son régime du 4 août au 4 novembre 1938, sa glycosurie passe de 0 à 8 gr. 5. Sur quoi il reprend son régime; sa glycosurie atteint 15 gr. au cours d'une grippe, puis finit par disparaître au bout de 3 mois (24/2/39). Il cesse à nouveau de suivre son régime pendant 15 jours

mais 6 gr. 40 de glucose apparaissent dans les 24 heures. Le 3 mai 1939 il va consulter. On lui ordonne un régime plus sévère encore, associé à 5 unités d'insuline protamine-zinc par jour. Malgré ce traitement, la glycosurie reste à 10 gr. 6 (28/6/39). On augmente la dose de protamine à 10 unités par jour; la glycosurie baisse à 3 gr. 87 le 19 juillet 1939, date à laquelle il vient nous consulter.

Antécédents: Ictère à trois ans, rougeole à 7 ans, angine à 10 ans. Pas d'autre antécédent notable. Puberté normale, organes génitaux et caractères sexuels secondaires normaux.

Examen. — Entièrement négatif. Cœur: bruits bien frappés; tension artérielle: 12 1/2 8; appareils pulmonaire et digestif normaux, réflexes vifs.

L'histoire clinique de ce malade, les variations surtout de sa glycosurie, nous ont suspecter un état paradiabétique. A son entrée dans notre service, il avait 6 gr. 70 de glucose par 24 heures. Pas de corps cétoniques, la glycémie qui, jusque là n'avait jamais été pratiquée, était de 1 gr. 31. Nous pratiquons une épreuve d'hyperglycémie qui nous donne les résultats suivants: flèche glycémique: 0,40 — durée 2 h. 54; *aire de réaction* 0,83. La suppression du traitement insulinique et du régime s'imposait. De fait, le malade soumis à un régime au contraire hypersucré, lui fait reprendre rapidement 2 kgs, tandis que sa glycosurie, d'abord restée aux abords de 5 gr. s'est abaissée progressivement jusqu'à 2 gr. 50. Une seconde épreuve d'hyperglycémie pratiquée 1 mois plus tard, témoignait d'une *aire de réaction* de 0,62, et d'une glycémie à jeun de 1 gr. 20.

Un point dans l'histoire clinique de ce malade avait retenu notre attention: son augmentation de poids rapide coïncidant avec l'installation de sa glycosurie. Faut-il rester sceptique sur cette indication? ou considérer cette augmentation de poids comme le seul témoin d'un déséquilibre hormonal de la puberté. La radiographie de la selle turcique était normale, L'examen de l'ophtalmologiste n'a rien révélé pas plus à l'examen du fond d'œil qu'à celui du champ visuel.

OBSERVATION N° 4.

Mme A... Julienne, 50 ans, vient également nous consulter pour qu'on lui établisse un régime. Elle se sait diabétique depuis 2 ans. A cette époque, une soif intense avait déterminé la recherche d'une glycosurie. Sur ce seul test, un médecin lui institue un régime restrictif en hydrates de carbone. Mais la malade ne le suit pas. Six mois plus tard elle se fait hospitaliser à Bicêtre, elle se dit diabétique, ses urines contiennent du sucre, sa glycémie est supérieure à 1 gr. 60, sur quoi on la soumet à un régime sévère qu'elle continue cette fois, strictement chez elle. Mais elle maigrit, perd ses forces, se fatigue pour un rien, son état inquiète d'autant que jeune fille, elle avait fait une pleurésie. Elle relâche son régime, prend maints toniques sans recouvrer ses forces et vient nous consulter pour savoir si elle doit ou non continuer son régime.

Le reste de l'interrogatoire ne révélait aucun antécédent méritant d'être retenu. L'examen physique ne donnait aucun renseignement utile. Dans le service, glyco-

surie=0, glycémie: 1 gr. 20. Nous conseillons à cette malade de suivre pendant 5 jours consécutifs un régime normal et de revenir à jeun pour de nouveaux examens. Dans ces conditions: glycosurie: 0; glycémie=1 gr. 28. Nous la soumettons alors à un régime hypersucré comportant notamment 500 gr. de pain, 250 gr. de pommes de terre, sucre à volonté. Après trois jours de cette épreuve, glycosurie=traces, glycémie=1 gr. 25.

Le diagnostic d'état paradiabétique était évident, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée l'a confirmé: flèche: 0,69 — durée 2 h. 12, *aire de réaction*: 0,75. Cette malade soumise à un régime normal a été revue un mois et demi plus tard; elle avait repris 2 kgs, son état général était excellent.

OBSERVATION N° 5.

M. R.... Paul, 50 ans, fait un anthrax. A cette occasion on pratique un examen d'urines qui décèle la présence de 2 gr. de glucose, la glycémie est de 1 gr. 37. On le considère comme un diabétique. Après l'intervention, apparition d'une grande fatigue, d'une lenteur de la cicatrisation et d'une soif vive. On le dirige à notre consultation de diabétologie. Il ne présente aucun symptôme actuel de la série diabétique, sinon la soif. Son foie déborde le rebord costal, on retrouve des stigmates d'insuffisance hépatique et d'éthylisme. Nous soumettons ce malade à une épreuve de suralimentation comportant plus de 200 grammes d'hydrates de carbone par jour; on n'en re-

trouve dans les urines de 24 h. que 11 gr. Ce critère nous paraît suffisant pour éliminer le diagnostic de diabète; nous soumettons ce malade à la diététique suivante: sucre à volonté, suppression des graisses, alcool et mets aztés, drainage des voies hépatiques; huit jours après, glycosurie: 0. Depuis aucun incident.

OBSERVATION N° 6

Jeanne R..., 8 ans 1/2, vient consulter en avril 1939 pour diabète; on avait constaté la présence de sucre dans ses urines, 5 ans auparavant à raison de 2 gr. 40 par 24 heures. Depuis, elle avait présenté une glycosurie intermittente ne dépassant pas 4 gr. Aucune glycémie n'avait été faite. En dehors d'une soif anormale, de vomissements ou d'une tendance nauséuse fréquents, d'un fonctionnement intestinal irrégulier, on ne trouve qu'un foie palpable et un point appendiculaire net. Le jour de l'examen, sa glycémie était de 1 gr. 33, sa glycosurie de 3 gr. 04 par 24 heures. En l'absence de tous signes de la série diabétique on soumet cet enfant à un régime riche en miel et confitures dépassant 8 gr. par kilo de poids corporel. Après 3 jours de cette épreuve, la glycosurie et la glycémie restent inchangées. Nous proposons alors une appendicectomie, après laquelle nous instituons pour un court moment, quelques injections d'insuline associées au régime sucré. Un mois plus tard le sucre disparaissait complètement par le seul régime sucré.

OBSERVATION N° 7.

M. L... Charles. En 1936 maigrît, présente des troubles digestifs et un eczéma inguinal. Quelques mois plus tard apparaissent des furoncles à répétition et un anthrax qui fatiguent le malade et accusent l'amaigrissement. On s'acharne alors à lui trouver un trouble glycorégulateur. Sa glycémie était de 1,37; sa glycosurie de 0. S'agissait-il d'un diabète ou d'un paradiabète? En décembre 1936 une épreuve d'hyperglycémie provoquée témoigne d'un état diabétique. Cependant l'absence de signes cliniques relatifs à cet état, fait penser qu'il s'agit d'un état *pré-diabétique*. On le soumet donc à un régime pauvre en hydrates de carbone. Le 16 mars 1937, sa glycémie est de 1 gr. 15; glycosurie = traces, mais le malade a maigri considérablement: 5 à 6 kg. en 6 mois. Une nouvelle épreuve d'hyperglycémie provoquée est cette fois du type paradiabétique. Cependant, le malade veut conserver son régime pesé, part en vacances et maigrît encore de 2 kg. de juillet à août. C'est alors qu'on lui institue de l'insuline. Au bout de 6 semaines, son aire d'hyperglycémie est subnormale. Il abandonne le régime diabétique et on lui fait faire des examens d'urine successifs pour voir si le sucre réapparaissait. Dans les urines de 24 heures: glycosurie 0; dans les urines fractionnées: traces inférieures à 1 gr. après le déjeuner et le diner. Depuis, ce malade a été mis au régime normal, 6 mois après, son état général est excellent, sa glycémie, de 1,23, son sucre néant.

L'histoire de cette malade soulève deux hypothèses: — ou bien il s'agissait d'un état *pré-diabétique* que le ré-

gime associé à l'insuline a empêché de se développer, — ou bien d'une hépatite qui, sous l'influence des furoncles à répétition aurait aggravé son trouble glyco-régulateur jusqu'à prendre l'allure d'un diabète vrai.

OBSERVATION N° 8.

Paradiabète et diabète rénal.

Le 8^e juin 1938, une fillette âgée de 7 ans est amenée consulter pour diabète infantile, découvert 14 mois plus tôt, à l'occasion d'une fatigue subite avec vomissements et soif anormale. Ce diabète s'était révélé par une glycosurie accompagnée d'acétonurie venant signer ainsi une forme acidotique de la maladie. D'emblée, l'insulinothérapie avait été instituée à la dose de 30 unités par jour, injectée en 3 fois, associée à un régime pesé comportant 70 à 75 grammes d'hydrates de carbone. Malgré ce traitement la glycosurie, sans jamais disparaître, ne s'était jamais abaissée que dans de faibles proportions, au point que le médecin traitant aurait prononcé le mot d'insulino-résistance. Cependant chaque piqûre était suivie de somnolence et de malaises, de sorte que l'on avait été amené à espacer progressivement les injections jusqu'à en pratiquer qu'une seule par 24 heures. A examiner les faits de plus près, un certain nombre d'anomalies et de discordances émergeaient: le taux de la glycosurie n'avait jamais dépassé 30 grammes par litre, la sensibilité à l'insuline était très vive. Un besoin d'insuline des plus modestes ne cadrait pas avec les doses habituelles nécessaires dans le diabète infantile; l'absence d'aucun signe

fonctionnel de la série diabétique, l'absence complète de corps cétoniques dans les urines mises à part, le jour et le lendemain de la découverte de ce diabète; enfin le caractère aisément et définitivement réductible de l'acétonurie contrastait de façon curieuse avec l'allure rebelle de la glycosurie.

Le mode d'installation de cette affection apparaissait, qui plus est, s'être fait dans des conditions particulières. Jusque-là bien portante, l'enfant se met à uriner de façon excessive et fréquente, accusant des brûlures à la fin de chaque miction; des vomissements surviennent, coïncident avec des douleurs abdominales et une fièvre qui atteint 39 et persiste une dizaine de jours. Dans les urines, outre le sucre de l'acétone, on trouve des traces d'albumine et des colibacilles. Nul doute qu'il ne se soit agi plutôt d'une poussée d'acidose au cours d'une affection entéro-urinaire, que d'une flambée infectieuse au cours d'une poussée évolutive d'acidose diabétique. Certes, des dosages glycémiques successifs eussent-ils permis d'étayer l'une ou l'autre conception, mais aucune analyse de sang n'avait été faite avant notre consultation. Ces analyses furent pratiquées 24 heures après la dernière injection de 10 unités d'insuline. Voici les résultats: glycémie à jeun: 0,86 0/00; flèche glycémique: 1,07 — durée de réaction: 155 minutes; *aire de réaction*: 1,38. Un tel trouble glyco-régulateur rentrait bien dans le cadre des états para-diabétiques; l'insuline est suspendue, le régime comportant 75 gr. d'hydrates de carbone demeurant inchangé, on obtient 5 jours plus tard, les résultats suivants: glycosurie, 25 gr. par jour; glycémie, 1,12. La ra-

tion alimentaire est alors portée à 125 gr. d'hydrates de carbone par jour, cependant qu'on supprime de l'alimentation viande, œufs, poissons et fromages (aliments azotés). Au bout de 5 jours, la glycosurie tombe à 2 gr., la glycémie est de 1 gr. 16; l'éventualité d'un diabète infantile était dès lors rejetée. Celle d'un diabète bénin le fut également par l'épreuve de la suralimentation: 230 gr. d'hydrates de carbone par 24 heures représentant une quantité de glucides supérieure à 10 gr. par kilogr. de poids corporel n'ont fait augmenter la glycosurie qu'à 34 gr., alors que la glycémie était devenue normale: 1 gr. 04. Il s'agissait indubitablement d'un état para-diabétique. Cependant l'abondance relative de la glycosurie, sa ténacité, de constance durant le nyctémère, à une heure où la glycémie s'était montrée chaque fois normale, incitaient à suspecter un abaissement concomittant du seuil rénal. Le 3 juillet 1938, bien qu'à jeun depuis la veille au soir, les urines émises à 8 h. du matin, contenaient 20 gr. alors que la glycémie était de 1 gr. 06. L'abaissement du seuil rénal était certain, son niveau sûrement inférieur à 1 gr. 06, la sensibilité de l'enfant à l'insuline n'a pas permis d'en déterminer le niveau exact par l'épreuve d'hypoglycémie provoquée.

Ainsi, cette enfant, soumise depuis 14 mois à des injections quotidiennes d'insuline et à un régime sévère qui semblait devoir être définitif, a pu être rendue à un vic et à une alimentation normales sans que son entourage eût à craindre la survenue d'aucune des complications si redoutées du diabète infantile.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

De l'ensemble de ces observations, certains points généraux peuvent être retenus : le paradiabète peut survenir à n'importe quel âge, mais se voit avec prédilection chez l'adulte. Celui-ci a été souvent gros mangeur, de profession sédentaire, de nature riche et appartient volontiers à la famille des neuro-arthritiques des anciens auteurs.

Faut-il voir là une étiologie ?

Peut-on admettre que la surcharge alimentaire finit par altérer la cellule hépatique et par là-même la fonction glycogénopexique du foie ? S'agit-il d'une surcharge graisseuse d'abord, puis de sclérose ? Il est difficile d'en donner la preuve anatomique. Toutefois, dans un certain nombre de cas, nous avons pu observer un taux de cholestérol élevé (2 gr. 50) et la présence fréquente d'urobiline dans les urines. Certes une étude systématique des fonctions hépatiques complèterait utilement ce travail. A la consultation de l'hôpital Cochin où nous avons pu observer ces malades, il nous était difficile de les soumettre à ces explorations. Mais dans la plupart de nos observations, l'opothérapie hépatique associée à un régime sucré et hypo-azoté nous a donné d'excellents résultats. De même que dans le traitement du diabète, on met au repos le pancréas en diminuant les apports hydrocarbonés et en apportant par voie

parentérale le complément d'insuline nécessaire à leur combustion, de même, on met au repos le foie en réduisant les apports azotés et lipoidiques, en augmentant la ration des hydrates de carbone et en aidant la fonction glyconégopexique du foie par les extraits hépatiques. De ce parallèle physio-pathologique découle ce contraste thérapeutique :

— Dans le diabète vrai : réduction des hydrates de carbone;

— Dans le para-diabète : augmentation des hydro-carbones.

Ce paradoxe que des malades admettent parfois difficilement, traités jusque là par un régime restrictif, s'explique facilement si l'on considère que l'on s'adresse à deux insuffisances glandulaires différentes, à deux troubles glyco-régulateurs distincts, l'un défaut de combustion des hydrates de carbone par hypo-insulinie, l'autre défaut de fixation du glycogène soit par hypoglycogenopexie ou hyperglycolyse.

PRONOSTIC

Les états para-diabétiques d'apparence primitive, bénéficient d'un pronostic excellent. Ils partagent celui de la petite insuffisance hépatique. Dans la majorité des cas, en effet, l'examen permet d'incriminer une lésion du foie. En dehors des hépatomégalies, des signes fonctionnels ou des tests d'insuffisance hépatique, la glycosurie post-prandiale, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et les résultats thérapeutiques obtenus par les injections d'extraits attestent la vraisemblance de cette pathogénie.

L'évolution de ces états se fait schématiquement de deux façons :

— Non traités, on peut voir apparaître d'autres manifestations d'insuffisance hépatique et dans ce cadre une prédisposition élective à l'insuffisance hépato-pancréatique, prélude à l'installation d'un diabète sucré.

— Bien traités, c'est-à-dire le foie étant mis au repos, les lésions d'hépatite ou de suractivité physiologique des cellules hépatiques s'amendent et le trouble

glyco-régulateur finit par disparaître. Il disparaît d'autant plus vite que le sujet est plus jeune et qu'il s'agit de lésions congestives ou inflammatoires. Au contraire, lorsque le foie est déjà envahi de sclérose, la glycosurie prend un caractère tenace. Toutefois ces malades, n'ayant plus à se soumettre à un régime restrictif hydrocarboné ou à la servitude d'injections quotidiennes, peuvent mener une vie normale sans qu'apparaissent jamais les complications du diabète sucré proprement dit.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement des états para-diabétiques relève avant tout d'un traitement étiologique. C'est dire qu'à chaque glycosurie para-diabétique secondaire, se rattache un traitement différent. Nous n'envisagerons ici que celui des états para-diabétiques primitifs. Il consiste essentiellement :

1°) A soustraire de l'alimentation toute surcharge azotée ou lipoïdique afin de réduire au minimum le travail de la cellule hépatique;

2°) A apporter au contraire, des aliments riches en hydrates de carbone facilement assimilables;

3°) A favoriser la fonction glycogénique du foie par des apports d'extraits de glandes fraîches.

A cette diététique pourra favorablement être associée une cure hydrominérale à Vichy et un drainage périodique des voies biliaires.

CONCLUSIONS

Les états para-diabétiques primitifs ne sont primitifs qu'en apparence. Ils relèvent d'un trouble glyco-régulateur hépatique. Ils se distinguent du diabète sucré dont le trouble essentiel réside en un défaut de combustion des hydrates de carbone par hypo-insuline.

Les états para-diabétiques primitifs s'opposent au diabète sucré à tous les points de vue :

— *Au point de vue clinique*, les variations de leurs glycosuries non proportionnelles avec les apports hydro-carbonés, l'épreuve de la suralimentation hydrocarbonée et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée permettent de les caractériser et de les différencier du diabète sucré.

— *Au point de vue thérapeutique*, ils relèvent d'un régime hyper-sucré, visant à mettre fonctionnellement le foie au repos.

— *Au point de vue pronostic*, les états para-diabétiques primitifs partagent celui de la petite insuffisance hépatique. Ils constituent une affection bénigne et sont à l'abri de toute complication acidotique. Toutefois, ils peuvent dans certaines circonstances, servir de prélude à l'installation d'un diabète sucré, par l'extension d'un processus progressif d'insuffisance hépa-

to-pancréatique. Mais cette déficience fonctionnelle successive est rare en regard des cas où elle reste uniquement localisée à la glande hépatique.

C'est pourquoi il convient d'appeler ces états **PARA-diabétiques** et non **PRÉ-diabétiques**.

Ils sont en marge du diabète, à leur frontière mais différents de lui. Lorsqu'un diabète insulo-pancréatique éclot sur un terrain para-diabétique il y a coexistence de deux troubles glyco-régulateurs plus que passage de l'un vers l'autre.

**

Dans ce travail, nous avons surtout cherché à mettre en relief l'individualité de certains états se présentant en clinique comme des glycosuries essentielles; trop souvent considérées comme des glycosuries diabétiques. Elles relèvent, répétons-le, d'un trouble glyco-régulateur bien différent de celui du diabète et s'opposent à cette affection à tous les points de vue.

Nous aurons réussi, si ce travail attire l'attention, sur un chapitre de la pathologie de la nutrition, trop souvent laissé dans l'ombre.

Vu	Vu
Le Doyen :	Le Président de la Thèse :
BAUDOUIN	BAUDOUIN

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ANSELMINO et HOFFMAN. — Sur la participation de l'hypophyse à l'apparition du diabète sucré clinique. — *Zeits — Klin-Med.*, 1936.
- BAUDOIN A., LEWIN J., et AZERAD E. — Effets des injections hypertoniques intra-artérielles sur la glycémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1936.
- BERNARD H., et PEQUINOT H. — Hyperglycémie asphyxique par réduction du débit circulaire au cours de la transfusion du foie. *C. R. Biol.*, 1939.
- BLITSTEIN J. — Contribution à l'étude de l'hyperglycémie provoquée. La glycémie capillaire et veineuse. *Arch. al. App. dig.*, 1939.
- BOULIN. — Physiopathologie de la glycorégulation. *Encyclopédie F. Eudber.*
- BOULIN et NEPVEUX. — L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.
- BRENTANO. — Les hydrates de carbone « substance carburante de la vie », également pour le diabétique. *Deut. Med. Woch.*, 1936.
- BRENTANO C. — L'intoxication par la thyroxine, exemple de la glycogenolyse à l'insuline. *Zeit. Klin. Med.*, 1939.
- CARNEIRO E.-J. — Insuffisance hépatique et diabète. *Hospital*, 1938.
- DEBRE et DE FONT-REAULX. — Accidents nerveux graves et troubles profonds de la glycorégulation chez l'enfant. *Journ. Belge Gast. Ent.*, 1937.

- DESTREE P. — Réaction anormale et inexpliquée de la glycémie après ingestion d'une dose massive de glucose. *J. Bel. Gast. Ent.*, 1937.
- ERBEN F. — Coups d'œil sur le métabolisme des hydrates de carbone par l'étude de la glycogénèse. *Zeit. Klin. Med.*, 1938.
- FIESINGER, H. BERNARD et BAREILLER. — Nouvelles recherches sur les modifications de la glycémie au cours de la perfusion du foie. *Ann. med.* Janvier 1939.
- GEYER P. — De l'influence sur les courbes de la glycémie après surcharge en hydrates de carbone, graisse et protéines. *Johrb. f. Ring.* Mai 1937.
- GIRARD J. et COLLESSON L. — Migraine et perturbations glycémiques. *Pr. Med.*, 1939.
- GILBERT-DREYFUS. — Diabète et Grossesse.
— l'hyperthyroïdisme et son traitement. *Thèse* 1930.
— Glycosurie essentielle ou diabète infantile. *Press. med.*, 1937.
- M. LABBE. — Introduction aux maladies de la nutrition.
- GOLDBERG. — Diabète rénal. *Encycl. endocr.*
Encyclopédie T. Encyclopédie.
- NURNBERGER. — Glycosurie spontanée et métabolisme des hormones. *Monast. Jeb. Gyn.*, 1937.
- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles en endocrinologie. 5^e édit. 1939.
- SUREAU et LAUDAT. — Exagération de la perméabilité rénale au glucose, au cours de la grossesse. *Bull. soc. obst. et gyn.*, 1938.

